

ZÁRÓJELENTÉS

A T 049468 szám alatt nyilvántartott OTKA pályázatunk keretében 2005. január 1. és 2008. december 31. között végzett négyéves kutatómunkánkat a kutatási tervben leírtaknak megfelelően végeztük. Az évenkénti időbeosztás szerinti programot is igyekeztünk betartani, bár itt kisebb változások történtek, amelyeket bizonyos aktuális helyzetek tettek szükségessé, de ezek nem befolyásolták a négyéves kutatási program teljesítésének egészét. Kutatómunkánkat – terveinknek megfelelően – alapvetően négy egymással összefüggő területen végeztük. Zárójelentésünket ezért e négy területnek megfelelő beosztásban készítettük el. Az egyes fejezetekben leírt eredményeknél megadjuk, hogy azokat milyen folyóiratcikkekben publikáltuk.

Munkánk számottevő részét képezte 2-pirazolinok előállítása α,β -telítetlen ketonok és hidrazinok reakciójával. Az aromás gyűrűikben adott módon szubsztituált kalkonok és rokon szerkezetű α,β -telítetlen ketonok és hidrazinok reakciójával új 2-pirazolinokat állítottunk elő. Ennek kapcsán vizsgáltuk a felhasznált telítetlen ketonok szerkezetének az ötagú heterogyűrű kialakulására gyakorolt hatását. Olyan szisztematikus 2-pirazolin sorozatokat szintetizáltunk, mint például klórozott-3,5-diaril-2-pirazolinok (A. Lévai: *Arkivoc* **2005(IX)**, 344-352) vagy hidroxicsoportot tartalmazó 3,5-diaril-2-pirazolinok (A. Lévai, J. Jekő: *Arkivoc* **2005(X)**, 199-205), amelyek alkalmasak lehetnek a kémiai szerkezet és a biológiai hatások közötti összefüggések vizsgálatához. Az erre a célra előállított vegyületek körében különösen kiemelkedő fontosságúnak tartjuk a karboxicsoportot is tartalmazó 2-pirazolinokat (A. Lévai, J. Jekő: *J. Heterocycl. Chem.* **43**, 1303-1309 (2006); A. Lévai, J. Jekő: *Arkivoc* **2007(I)**, 134-145). Hasonló megfontolások alapján szintetizáltunk új, 1-szubsztituált-3,5-diaril-2-pirazolinokat (A. Lévai, J. Jekő: *J. Heterocycl. Chem.* **43**, 111-115 (2006)), valamint N-acilezett triciklusos pirazolinokat (A. Lévai et al.: *Arkivoc* **2007(VIII)**, 26-39). Az általunk szintetizált 2-pirazolinok kémiai szerkezetének alaposabb igazolása és jobb megértése érdekében, részletes tömegspektroszkópiai vizsgálatokat is végeztünk az erre a célra kiválasztott reprezentatív vegyületek körében (S. Kéki et al.: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **21**, 1799-1808 (2007)).

Indiai kutatókkal végzett kutatási együttműködés keretében olyan új (3-kumarinil)-kalkonokat szintetizáltunk, amelyek jól hasznosítható kiindulási anyagoknak bizonyultak különböző típusú heterociklusos vegyületek előállításához. (3-Kumarinil)-kalkonok és hidrazin, valamint fenilhidrazin reakciójával új, 1-szubsztituált-5-aril-3-(3-kumarinil)-2-pirazolinokat állítottunk elő (A. Lévai et al.: *J. Heterocycl. Chem.* **42**, 1231-1235 (2005)).

Ezen α,β -telítetlen ketonok és a hidrazin ecetsavas vagy propionsavas reakciója a megfelelő 1-acil-2-pirazolinokat adta jó kitermeléssel. Ellenben a fenilhidrazinnal végrehajtott reakció esetében csak piridines közegben sikerült jó eredménnyel előállítanunk a megfelelő 1-fenil-2-pirazolinokat. A várhatóan biológiailag aktív vegyületek előállítása szempontjából különösen érdekesnek tartjuk 5-aril-1-(karboxi-fenil)-2-pirazolinok előállítását (3-kumarinil)-kalkonok és (2-karboxi-fenil)-, illetve (4-karboxi-fenil)-hidrazin reakciójával (A. Lévai, J. Jekő: *Arkivoc* **2009(VI)**, 63-70). (Karboxi-fenil)-hidrazinok és telítetlen ketonok vagy aldehidek pirazolinokhoz vezető reakcióját a mi munkáinkat megelőzően nem publikálták a szakirodalomban. A különféle α,β -telítetlen ketonokkal végzett munkáink során azt az általánosítható tapasztalatot szereztük, hogy a (karboxi-fenil)-hidrazinok a fenilhidrazinhoz hasonlóan reagálnak e vegyületekkel, de az elektronszívó karboxilcsoport jelenlétének hatására lecsökkent nukleofilitás következtében rendszerint hosszabb reakcióidő szükséges a 2-pirazolingyűrű kialakulásához. E vizsgálatok kiegészítéseként új, 1-acil-2-pirazolinokat szintetizáltunk dehidroecetsavból nyert α,β -telítetlen ketonok és hidrazin ecetsavas, illetve propionsavas közegben végrehajtott reakciójával (A. Lévai, J. Jekő: *Monatsh. Chem.* **137**, 339-345 (2006)).

Az előállított (3-kumarinil)-kalkonok igen jól használhatók voltak 1,5-benzotiazepinek előállítására is. Amennyiben a (3-kumarinil)-kalkonokat enyhén savas reakciókörülmények között reagáltattuk 2-amino-tiofenollal, az alkalmazott reagens mennyiségétől függően a várható 2,4-diszubsztitulált-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepineket, illetve 3-(2-aril-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]tiazepin-4-il)-kromon-2-onokat kaptunk. Ez utóbbi vegyületek az 1,5-benzotiazepinek eddig ismeretlen, új típusát képviselik (A. Lévai et al.: *Heterocycles* **68**, 1319-1324 (2006); A. Lévai et al.: *J. Heterocycl. Chem.* **44**, 1453-1458 (2007)). Ezen új típusú 1,5-benzotiazepinek szerkezetének igazolásához igen alaposan feldolgoztuk az 1,5-benzotiazepinek és a rokon szerkezetű benzoxazepinek szakirodalmát, ami lehetővé tette számunkra két összefoglaló cikk megírását is (A. Lévai: *Heterocycles* **75**, 2155-2185 (2008); A. Lévai, A. Kiss-Szikszai: *Arkivoc* **2008(I)**, 65-86).

E munkáinkhoz kapcsolódva, vizsgáltuk a rokon szerkezetű α,β -telítetlen ketonok, a (3-kromonil)-kalkonok, reakcióját o-feniléndiaminnal 2-(3-kromonil)-4-aril-2,3-dihidro-1,5-benzodiazepinek tervezett előállítása érdekében. Az enyhén savas közegben végrehajtott reakció azonban nem a várt benzodiazepineket adta, hanem egy eddig ismeretlen nitrogéntartalmú heterociklusos gyűrűrendszer, éspedig 10-aril-1,2,10,10a-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]piridin-3-il-(2-hidroxi-fenil)-1-metanonok képződését

eredményezte. Ezen új gyűrűrendszer kialakulását az tette lehetővé, hogy a kiindulási molekula α,β -telítetlen keton része és a kromonilcsoport szinkron reagált az o-feniléndiaminnal (G. Tóth et al.: *Magn. Reson. Chem.* **44**, 856-860 (2006)).

Az Aveiroi Egyetem Kémiai Departmentjének kémikusaival 1996 óta végzünk közös kutatómunkát heterociklusos vegyületek körében. Ezt a kutatási együttműködésünket a jelen OTKA pályázatunk keretében és folytattuk. A portugál kutatók korábban különféle kromon-származékok és hidrazinok reakciójával új pirazolokat állítottak elő és igen érdekes megfigyeléseket tettek a kromonok és a hidrazinok reakcióját illetően. E kutatásaik folytatásaként tanulmányoztuk 3-benzil-kromonok, 3-benzil-flavonok, izoflavonok és e vegyületek 4-tioanalogonjai és hidrazinok reakcióját. A felsorolt, kiindulási anyagként használt kromon-származékok és izoflavonok előállítására korábban olyan racionális eljárásokat dolgoztunk ki, amelyek lehetővé tették e vegyületek egyszerű szintézisét.

Portugál és spanyol kutatókkal együttműködve, 3-benzil-kromonokat, benzil-flavonokat és 4-tioanalogonjaikat reagáltattuk hidrazin-hidrátal forró piridines közegben és pirazolokat nyertünk. Az így előállított pirazolok részletes NMR-spektroszkópai vizsgálata azt igazolta, hogy valamennyi pirazol tautomerek keveréke. A tautomer arányt különféle NMR-spektroszkópai módszerek kombinált alkalmazásával határoztuk meg. Az NMR-spektroszkópai mérésekkel nyert eredményeket spanyol kutatók által végzett kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk (A. Lévai et al.: *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2825-2832). Izoflavonok és 4-tioizoflavonok hidrazin-hidrátal a korábban említett reakciókörülmények között végzett reakciója 4-aril-3(5)-(2-hidroxi-fenil)-pirazolokat eredményezett (A. Lévai et al.: *Aust. J. Chem.* **60**, 905-914 (2007)). Az így előállított új pirazolok szerkezetét különböző spektroszkópai módszerek kombinált alkalmazásával határoztuk meg. Valamennyi pirazol tautomer keveréknek bizonyult, amit NMR-spektroszkópai mérésekkel igazoltunk. A spektroszkópai módszerekkel kapott eredményeket kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottuk.

Kutatómunkánk negyedik részének tekinthető keretében racionális eljárásokat dolgoztunk ki $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ketonok előállítására (A. Lévai et al.: *Aust. J. Chem.* **62**, 82-89 (2009); A. Lévai et al.: *Monatsh. Chem.*, közlésre megküldve). Az így nyert telítetlen ketonok egy részével rákkutatással is összefüggő biológiai vizsgálatokat is végeztünk (H. Engi et al.: *In vivo* **20**, 119-124 (2006)). A hasonló szerkezetű exociklusos α,β -telítetlen ketonok körében végzett epoxidálási kísérleteink folytatásaként, részletesen vizsgáltuk az (*E,E*)-cinnamilidén-1-indanonok, -1-tetralonok és -1-benzoszuberonek dimetil-dioxirános oxidációját (A. Lévai et

al.: *Aust. J. Chem.* **62**, 82-89 (2009)). Megállapítottuk, hogy a vizsgált $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ketonok két kettős kötésének a dimetil-dioxiránnal szembeni reakciókészsége gyakorlatilag azonos, ha azt valamilyen szerkezeti okok nem befolyásolják. Így minden esetben diepoxidok képződnek, még akkor is ha a kiindulási anyagok egy része még nem is reagált az oxidálószerrel. A diepoxidok mindegyike diasztereomer keveréknek bizonyult. A diepoxidok diasztereomer arányát NMR-spektroszkópiai mérésekkel határoztuk meg. A diasztereomerek elválasztására irányuló kísérleteink eredménytelenek voltak.

Az előállított exociklusos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ketonok előnyös kiindulási anyagoknak bizonyultak pirazolinok előállítására is. E telítetlen ketonok hidrazin-hidráttal, forró ecetsavas vagy propionsavas oldatban végzett reakciójával N-acilezett triciklusos 3-sztiril-pirazolinok diasztereomer keveréket kaptuk. Az így nyert diasztereomereket oszlopkromatográfia segítségével választottuk szét, szerkezetüket, valamint térszerkezetüket spektroszkópiai, elsősorban NMR-spektroszkópiai, vizsgálatokkal igazoltuk (G. Tóth et al.: *Magn. Reson. Chem.* **46**, 1025-1029 (2008)). Az említett exociklusos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ketonok és diazometán reakciójával pedig spiro-1-pirazolinokat szintetizáltunk (A. Lévai et al.: *Monatsh. Chem.*, közlésre beküldve). Különböző NMR-technikák segítségével végzett mérésekkel kimutattuk, hogy a képződött spiro-1-pirazolinok sztereoegységes anyagok. Vagyis a diazometánnak az α,β -telítetlen kötésen lejátszódó 1,3-dipoláris cikloaddíciója egy egy lépéses folyamat, a hasonló szerkezetű exociklusos α,β -telítetlen ketonok ilyen reakciójával megegyező módon. A kiindulási $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ketonok sztereokémiája az egy lépéses 1,3-dipoláris cikloaddíció során megmarad.

Exociklusos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ketonok és 2-amino-tiofenol savkatalizált reakciójával tetraciklusos 1,5-benzotiazepineket is szintetizáltunk (A. Lévai, J. Jekő: *Arkivoc* **2008(XVII)**, 234-240). Ezen eredményeink azért is fontosak lehetnek, mert tetraciklusos 1,5-benzotiazepinek $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -telítetlen ketonok reakciójával történő előállításáról korábban nem számoltak be az irodalomban.

Az elért kutatási eredményeink rövid összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a pályázatunk benyújtásakor megfogalmazott kutatási tervünknek megfelelően, különböző típusú, új, nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületeket szintetizáltunk. Az előállított új vegyületek szerkezetét minden esetben korszerű spektroszkópiai módszerekkel igazoltuk.

Az elért kutatási eredményeinket 24, nemzetközi folyóiratokban megjelent cikkben publikáltuk. Továbbá, nemzetközi konferenciákon 9 előadásban, illetve poszteren ismertettük.

Debrecen, 2009. 02. 09.

Prof. Dr. Lévai Albert sk
vezető kutató